



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**TÍTULO: DIAMICRON® EN EL**  
**TRATAMIENTO DE LA DIABETES**  
**MELLITUS TIPO 2**

Autores y D.N.I:

Gómez López, M. 49053463Y

Ahrouch Aknin, S. 53802746L

Tutor: Jiménez Ferreres, M.

Convocatoria: Febrero 2015

## **RESUMEN**

La Diabetes Mellitus tipo 2 es una de las enfermedades crónicas con mayor impacto socio sanitario, no solo por su alta prevalencia, sino también por las complicaciones crónicas que produce y por su elevada tasa de mortalidad. Según la OMS, se estima que en el año 2035 el número de afectados alcanzará los 592 millones. Este enorme aumento de la prevalencia que está experimentando ha hecho que se la considere como una verdadera epidemia a nivel mundial, y especialmente en los países desarrollados. Por este motivo, la diabetes mellitus se ha convertido en un problema de salud pública a tener en cuenta, lo que justifica la necesidad de desarrollar técnicas de diagnóstico precoz y de establecer estrategias terapéuticas que contribuyan a frenar el progreso de la enfermedad, eviten la aparición de las complicaciones micro y macrovasculares y disminuyan la morbilidad de los pacientes diabéticos.

La American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) elaboraron conjuntamente una guía de recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En esta guía se establece como fármaco de elección la metformina, siendo las sulfonilureas la principal alternativa en casos de intolerancia, contraindicación o mal control de la enfermedad.

La gliclazida es una sulfonilurea que actúa estimulando la secreción pancreática de insulina. Su demostrada eficacia y seguridad, así como el papel que juega en la prevención de las complicaciones crónicas y en la progresión de la enfermedad, justifican la reciente decisión de la OMS de catalogar a la gliclazida como medicamento esencial en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

## **INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la Diabetes Mellitus (DM) como un desorden metabólico caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, derivado de defectos en la secreción de insulina, en su acción, o en ambas<sup>(1)</sup>.

La DM es una de las enfermedades crónicas con evolución más preocupante en todo el mundo, ya que ha alcanzado proporciones epidémicas. Tanto la prevalencia como la incidencia de la DM están aumentando a nivel mundial, particularmente en los países desarrollados. En 2014, la prevalencia estimada a nivel mundial, según la

Federación Internacional de Diabetes (FID), se situó en torno al 8,3%, lo que supone que 386 millones de personas entre 20 y 79 años padecen la enfermedad. Las estimaciones para el año 2035 prevén un incremento del 55% en el número de afectados, es decir, 592 millones de personas serán diabéticas<sup>(2)</sup>. En España, la evolución de la prevalencia de diabetes sigue el mismo patrón. Según las Encuestas Nacionales de Salud (ENS) realizadas en el periodo comprendido entre 1993 y 2009, la prevalencia aumentó del 4,1% detectado en 1993 al 6,4% en 2009 en la población entre 30 y 65 años<sup>(3)</sup>.

Esta tendencia ascendente de la prevalencia se puede atribuir a varias causas. Por un lado, a la modificación del criterio diagnóstico propuesto por la OMS en 1999 (disminución del nivel plasmático de glucosa en ayunas de 140 mg/dl a 126 mg/dl)<sup>(1)</sup>. Por otro lado, el aumento de la DM está relacionado con el progresivo envejecimiento de la población y con los cambios en el estilo de vida, caracterizados por una menor actividad física y hábitos dietéticos que favorecen patologías como la obesidad.

Atendiendo a la etiología, la diabetes puede clasificarse en cuatro grupos: diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), diabetes gestacional (DMG) y otros tipos específicos de diabetes. No obstante, la DM2 suma entre el 85% y el 95% de los casos totales de diabetes.

La DM2 es un trastorno metabólico poligénico y multifactorial, en el que la hiperglucemia crónica se debe a un doble mecanismo patogénico: resistencia de los tejidos a la acción de la insulina y fallo progresivo en la secreción pancreática de insulina. El desarrollo de la enfermedad se atribuye a una combinación de factores genéticos predisponentes y una serie de factores ambientales que actúan como desencadenantes (obesidad, edad, sedentarismo, hábitos dietéticos inadecuados).

La resistencia a la insulina (RI), definida como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en sus tejidos diana a concentraciones eficaces en sujetos no diabéticos, está presente desde el inicio de la historia natural de la DM2. A pesar de ello, en los primeros momentos de la enfermedad la tolerancia a la glucosa se mantiene normal. Esto se debe a que se produce un aumento compensatorio de la secreción de insulina. Las células  $\beta$  pancreáticas, encargadas de la secreción de insulina, son capaces de adaptarse a la intensidad de la RI, aumentando de forma adecuada la secreción de insulina para mantener normal la glucemia. Sin embargo, lo

habitual es que, con el paso del tiempo, el páncreas vaya claudicando y la secreción de insulina sea insuficiente para controlar la glucemia.

En las primeras etapas de la enfermedad, la diabetes únicamente se manifiesta con síntomas menores como poliuria, polidipsia o pérdida de peso, que incluso pueden llegar a pasar inadvertidos al paciente. Este hecho hace que, en algunos casos, el diagnóstico se retrase hasta la aparición de las complicaciones propias de la DM. Las manifestaciones crónicas de la DM son consecuencia del mantenimiento prolongado de la hiperglucemia. Pueden clasificarse en complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares (enfermedades cardiovasculares), siendo estas últimas la principal causa de mortalidad en los pacientes diabéticos.

El diagnóstico precoz es imprescindible para prevenir las complicaciones a largo plazo de la diabetes y permite implantar medidas correctoras eficaces en la reducción de la morbimortalidad de la enfermedad. La determinación de hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) constituye el mejor parámetro de control glucémico, ya que se correlaciona con la aparición de las complicaciones crónicas de la DM2 y proporciona información sobre el grado de control en los 2-3 meses previos.

La asociación American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) elaboraron conjuntamente una guía de recomendaciones para el tratamiento de la DM2<sup>(4-5)</sup>. Esta guía pone de manifiesto la importancia de llevar a cabo un abordaje integral del tratamiento de la enfermedad. En este sentido, el tratamiento de la DM2, además de centrarse en medidas farmacológicas para el control de la glucemia y otros factores de riesgo cardiovasculares, debe incluir modificaciones del estilo de vida (hábitos dietéticos saludables, actividad física regular, pérdida de peso...).

La consecución de un buen control metabólico puede evitar o retrasar la aparición de las complicaciones crónicas, tal como han demostrado diversos estudios con seguimiento a largo plazo como son los estudios United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 33)<sup>(6)</sup> y Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE)<sup>(7)</sup>. Aunque la selección de pacientes, los objetivos de HbA<sub>1c</sub> y las estrategias terapéuticas eran distintos en cada ensayo, el fin de ambos era valorar el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares en función de los niveles de HbA<sub>1c</sub>. Para ello, los pacientes se

asignaron aleatoriamente a dos estrategias de tratamiento: control glucémico intensivo o convencional. Tras el periodo de seguimiento, en los dos estudios se observó que el grupo de pacientes asignados al control intensivo alcanzaron valores de HbA<sub>1c</sub> inferiores, y este hecho se asoció a una reducción de la tasa de acontecimientos microvasculares.

No obstante, los estudios anteriores no revelaron ningún beneficio notable sobre las complicaciones macrovasculares con un control glucémico estricto. Incluso el ensayo Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)<sup>(8)</sup>, que también comparaba un control glucémico estricto frente al control estándar en pacientes diabéticos, tuvo que interrumpirse debido a la mayor mortalidad en el grupo asignado al control intensivo.

Por tanto, el objetivo para el nivel de HbA<sub>1c</sub> debería basarse en la evaluación individualizada del riesgo de complicaciones de la diabetes y otras comorbilidades presentes en el paciente. En general, las guías señalan objetivos glucémicos entre 6,5% y 7,5% de HbA<sub>1c</sub>, basándose fundamentalmente en los estudios citados<sup>(9)</sup>.

La elección del tratamiento farmacológico va a depender de la potencia del medicamento para reducir la HbA<sub>1c</sub>, del riesgo de inducir hipoglucemias, de la influencia en el peso corporal, del impacto preferente sobre la glucemia basal o pandrial, de las complicaciones o enfermedades asociadas que presente el paciente, del riesgo de efectos adversos relacionados con el fármaco, de la tolerancia y del coste.

En la actualidad, se dispone de 7 tipos de fármacos hipoglucemiantes orales (biguanidas, sulfonilureas, glinidas, tiazolidindionas, inhibidores de las disacaridasas, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) y agonistas del receptor del péptido 1 semejante al glucagón (GLP-1)) que, junto con los distintos tipos de insulinas, pueden utilizarse en monoterapia o en asociación. Las características principales de los antidiabéticos orales se muestran en la Tabla 1.

Como se muestra en el algoritmo (Figura 1), el tratamiento se iniciará habitualmente con un fármaco, excepto en pacientes con niveles de HbA<sub>1c</sub> > 8,5% en los que, además del antidiabético oral, se puede iniciar la insulinización. El fármaco de elección en este escalón terapéutico es la metformina, salvo en casos de intolerancia o contraindicación en los que se pueden utilizar otras alternativas, siendo las sulfonilureas

las de elección. En pacientes que no consigan los objetivos de control ( $HbA_{1c} = 6,5-7,5\%$ ), es necesario añadir un segundo fármaco de acción sinérgica. Para ello se dispone de diversas opciones que deben estudiarse en función de las características del paciente. Finalmente, si con esta estrategia tampoco se consigue alcanzar los objetivos de  $HbA_{1c}$ , se requiere la introducción de insulina basal como opción preferente a la triple terapia oral, que se reserva únicamente para los casos de resistencia a la insulinización<sup>(10)</sup>.

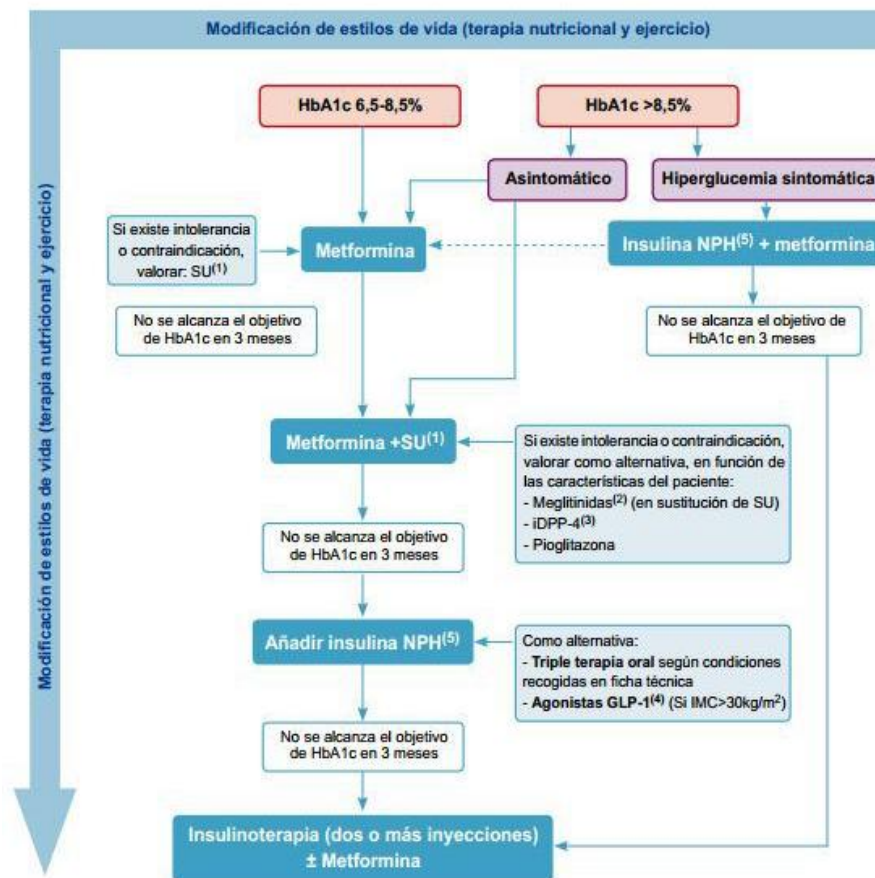


Figura 1. Algoritmo tratamiento de DM2

La metformina y la gliclazida son los únicos antidiabéticos orales catalogados por la OMS como medicamentos esenciales en el tratamiento de la DM2<sup>(11)</sup>. Este hecho, unido a la reciente comercialización del primer comprimido divisible de liberación modificada para el tratamiento de la diabetes (Diamicron 60), ha impulsado la realización de este trabajo.

Principio activo	Mecanismo de acción	Descenso de la HbA <sub>1c</sub>	Riesgo de hipoglucemia	Ventajas	Desventajas
Metformina	Aumento sensibilidad a la insulina en tejido hepático y muscular	↓ 1,5-2%	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sin aumento de peso</li> <li>- Mejora del perfil lipídico y otros marcadores de riesgo cardiovascular</li> <li>- Disminución de la mortalidad y de las complicaciones macrovasculares</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Efectos adversos gastrointestinales</li> <li>- Acidosis láctica</li> <li>- Interfiere en la absorción de vitamina B<sub>12</sub></li> </ul>
Sulfonilureas	Aumento de la secreción de insulina	↓ 1,5-2%	Si (menor frecuencia con gliclazida)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución de las complicaciones microvasculares</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento de peso</li> <li>- Duración de la eficacia hipoglucemiante inferior a la de metformina y tiazolidindionas</li> </ul>
Glinidas	Aumento de la secreción de insulina	↓ 0,5-2%	Si	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No contraindicadas en la insuficiencia renal leve-moderada</li> <li>- Reducción de la glucemia postprandial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento de peso</li> </ul>
Tiazolidindionas	Aumento de la captación de glucosa en la célula muscular	↓ 1-1,5%	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No contraindicadas en insuficiencia renal moderada</li> <li>- Control glucémico más duradero (frente a metformina o sulfonilureas)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento de peso</li> <li>- Edemas</li> <li>- Incremento de la incidencia de insuficiencia cardíaca</li> </ul>
Inhibidores de las α-glucosidasas	Reducción absorción de HC complejos	↓ 0,5-1%	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sin aumento de peso</li> <li>- Reducción de la glucemia postprandial</li> <li>- Disminución de la mortalidad y de las complicaciones cardiovasculares</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Efectos adversos gastrointestinales</li> <li>- Baja eficacia si dieta pobre en HC</li> <li>- La hipoglucemia debe tratarse con glucosa pura</li> </ul>
Inhibidores de la DPP-4	Potencia la acción de las incretinas	↓ 0,5-1%	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sin aumento de peso</li> <li>- Reducción de la glucemia postprandial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pancreatitis aguda</li> <li>- Seguridad a largo plazo desconocida</li> </ul>
Agonistas del GLP-1	Potencia la acción de las incretinas	↓ 0,5-1%	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución de peso</li> <li>- Disminución de la PA</li> <li>- Mejora del perfil lipídico</li> <li>- Reducción de la glucemia postprandial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Administración subcutánea</li> <li>- Pancreatitis aguda</li> <li>- Seguridad a largo plazo desconocidas</li> <li>- No indicados con insulina ni en monoterapia</li> </ul>

Tabla 1. Características de los principales antidiabéticos orales utilizados en el tratamiento de la DM2.

## **OBJETIVOS**

Con este trabajo se pretende realizar una descripción general de la Diabetes Mellitus tipo 2, prestando especial atención al tratamiento farmacológico y, más concretamente, a la gliclazida.

El objetivo principal del trabajo es llevar a cabo un estudio acerca del Diamicon, examinando detalladamente todas las cuestiones relacionadas con el medicamento: principio activo, mecanismo de acción, propiedades farmacocinéticas, propiedades farmacodinámicas y papel en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Asimismo, se pondrá especial interés en el estudio de las distintas formas farmacéuticas existentes, y se analizará como la nueva forma farmacéutica de liberación modificada puede contribuir a un mejor control de la enfermedad.

Por último, se pretende determinar las ventajas y desventajas que supone la gliclazida con respecto a otros antidiabéticos orales empleados en el tratamiento de la diabetes, tanto del mismo grupo terapéutico como de otros, mediante la comparación de los perfiles de eficacia y seguridad.

## **METODOLOGÍA**

Para el desarrollo del trabajo se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, UpToDate y ScienceDirect. También se obtuvo información de agencias y asociaciones como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD) y la Sociedad Española de Diabetes (SED). Asimismo, se contactó con el Laboratorio Servier, responsable de la fabricación y comercialización de Diamicon.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Las sulfonilureas (SU) son un grupo de fármacos hipoglucemiantes ampliamente utilizados en el tratamiento de la DM2. Son los fármacos de elección cuando la metformina está contraindicada o existe intolerancia<sup>(4,5)</sup>. Actúan estimulando la secreción pancreática de insulina, por lo que únicamente son efectivas si el paciente mantiene una mínima actividad residual de las células  $\beta$ -pancreáticas. Las SU más utilizadas son glibenclamida, glimepirida y gliclazida.



La gliclazida es una sulfonilurea de segunda generación. Se diferencia de otros derivados de SU por tener un N en el anillo heterocíclico con un enlace endocíclico (Figura 2).

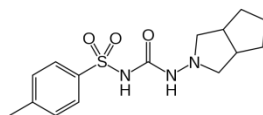


Figura 2. Estructura molecular de la gliclazida

Según ficha técnica, la indicación terapéutica de la gliclazida es el tratamiento de la DM2 en el adulto cuando las medidas dietéticas, el ejercicio físico y la pérdida de peso no son suficientes por sí solos para controlar la glucemia<sup>(12,13)</sup>.

Al igual que el resto de SU, la gliclazida disminuye la glucemia al estimular la secreción de insulina por las células  $\beta$ -pancreáticas de un modo similar a la glucosa. La gliclazida se une al receptor de SU (SUR1) presente en las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans. Esta unión bloquea los canales de potasio dependientes de ATP, inhibiendo la salida de potasio de la célula. La despolarización consecuente de la membrana celular promueve la activación de los canales de calcio dependientes de voltaje, lo que produce un aumento de la concentración intracelular de calcio que, en última instancia, da lugar a la exocitosis de la insulina<sup>(14)</sup>. Gracias a este mecanismo, la gliclazida restaura el primer pico de secreción de la insulina en respuesta a la ingesta de glucosa y aumenta la segunda fase de la secreción de insulina.

En tratamientos prolongados, la gliclazida mejora la sensibilidad a la insulina de los tejidos periféricos (músculo esquelético e hígado), lo que se traduce en una mayor utilización celular de la glucosa, inhibición de la gluconeogénesis hepática y activación de la glucogenosíntesis muscular. Aunque los mecanismos precisos aún no han sido descritos, probablemente estos efectos de la gliclazida se deban a la disminución de la glucotoxicidad como consecuencia de la mejoría del estado hiperglucémico<sup>(15)</sup>.

Tanto la estimulación de la secreción pancreática de insulina como los efectos de la gliclazida a nivel periférico, se traducen en una disminución de los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas y en estado postprandial, y de los niveles de HbA<sub>1c</sub> en un rango del 1,5 al 2%<sup>(16)</sup>.

Además de sus efectos sobre el metabolismo de la glucosa, también ha demostrado tener propiedades hemovasculares. La gliclazida disminuye la microtrombosis por dos mecanismos que pueden estar implicados en las complicaciones de la diabetes. Por un lado, produce una inhibición parcial de la agregación y la adhesión plaquetaria, con una disminución de los marcadores de activación plaquetaria y, por otro lado, ejerce un efecto sobre la actividad fibrinolítica del endotelio vascular con aumento de la acción del activador tisular de plasminógeno (tPA)<sup>(12,13)</sup>.

Por último, es necesario mencionar que la gliclazida es el único antidiabético capaz de frenar el desarrollo y la progresión de la DM2. Las células  $\beta$ -pancreáticas son extremadamente sensibles al estrés oxidativo, como consecuencia de la falta de enzimas como catalasa, glutatión peroxidasa o superóxido dismutasa, responsables de la eliminación de los radicales libres. En la DM2, la hipoglucemia da lugar a un aumento de los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS), es decir aumenta el estrés oxidativo repercutiendo negativamente sobre las células  $\beta$ -pancreáticas. Este fenómeno es una de las principales hipótesis que permiten explicar el deterioro de la función de las células  $\beta$ . El efecto de los diferentes agentes antidiabéticos orales sobre este proceso ha sido ampliamente estudiado. Se ha demostrado que la exposición de las células  $\beta$ -pancreáticas a diversas SU como tolbutamida, glibenclamida o glimepirida aumenta la apoptosis de estas células. Por el contrario, la gliclazida es el único antidiabético capaz de reducir la apoptosis de las células  $\beta$ -pancreáticas<sup>(17)</sup>. Esta propiedad de la gliclazida se debe a la presencia de un anillo amino-azabicyclo-octilo en su estructura, capaz de eliminar los ROS presentes en el medio. En uno de los estudios que han evaluado este fenómeno, se comparaba el papel de la glibenclamida y de la gliclazida en la progresión de la degeneración de las células  $\beta$ -pancreáticas<sup>(18)</sup>. Este estudio puso de manifiesto que el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con glibenclamida hasta la necesidad de incluir insulina para mantener el control glucémico era de 8 años, mientras que con la gliclazida fue de 14,5 años.

Por todos estos motivos, la gliclazida se ha convertido en una opción terapéutica a tener en cuenta, ya que contribuye al mantenimiento de un buen control glucémico, previene las complicaciones de la DM2 y frena la progresión de la enfermedad.

Todos estos hechos se pusieron de manifiesto en los estudios UKPDS 33<sup>(6)</sup> y ADVANCE<sup>(7)</sup>. El objetivo del estudio UKPDS 33 era valorar el riesgo de

complicaciones típicas de la DM2 en función de los niveles de HbA<sub>1c</sub>. Para ello, se seleccionaron pacientes con diagnóstico reciente de DM2 y se asignaron aleatoriamente a dos estrategias terapéuticas diferentes: control intensivo de la glucemia mediante la administración de una SU, o control glucémico convencional basado en la implantación de modificaciones dietéticas. Tras el periodo de seguimiento, se demostró que los pacientes asignados al tratamiento intensivo con SU consiguieron niveles de HbA<sub>1c</sub> significativamente inferiores a los alcanzados en el grupo control (7,0% vs 7,9%), así como un menor riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares.

Por su parte el estudio ADVANCE, se diseñó para evaluar los efectos del tratamiento intensivo de la glucemia y los efectos del control de la presión sanguínea sobre la enfermedad cardiovascular en sujetos con DM2 de larga duración con alto riesgo de enfermedad vascular. A los pacientes con DM2 se les asignó al azar un tratamiento hipoglucemiante intensivo (HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%) o estándar (HbA<sub>1c</sub> = 7%). El tratamiento intensivo se basaba en la administración de gliclazida en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales, mientras que los pacientes del grupo estándar fueron tratados con cualquier antidiabético oral, excepto la gliclazida, solo o en combinación. Tras el periodo de seguimiento, se observó que el tratamiento intensivo con gliclazida consiguió una mayor reducción de los niveles de HbA<sub>1c</sub>, de la glucemia en ayunas y de la tasa de acontecimientos microvasculares con respecto al grupo control.

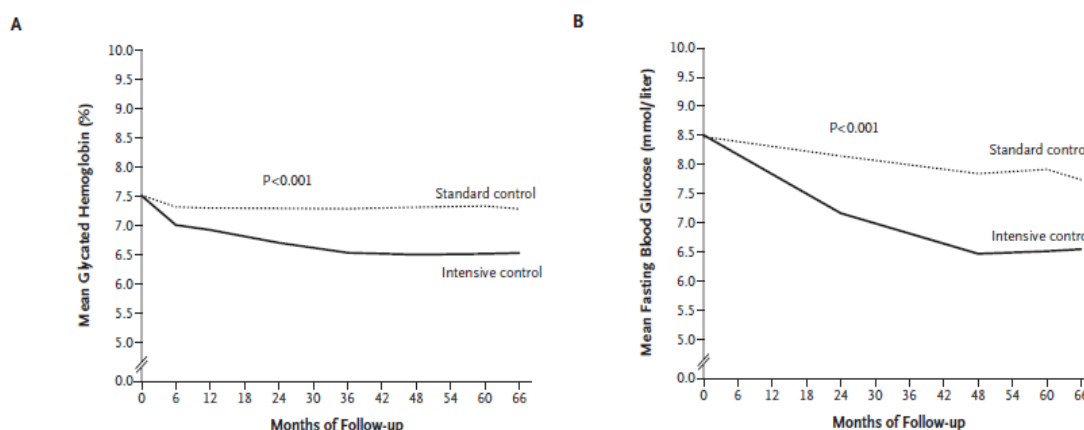


Figura 3. Evolución de los niveles de HbA<sub>1c</sub> (A) y de la glucemia en ayunas (B) en función del tipo de tratamiento hipoglucemiante (tratamiento intensivo con gliclazida o tratamiento convencional con otro antidiabético oral).

En ninguno de los estudios citados, el tratamiento intensivo de la glucemia aportó beneficios notables sobre las complicaciones macrovasculares en comparación con el grupo control.

Tanto en el estudio UKPDS como en el ADVANCE, se observó que el grupo de pacientes asociado al control intensivo de la glucemia con SU presentaron más episodios hipoglucémicos que los pacientes asignados al tratamiento convencional. De hecho, la principal reacción adversa asociada al uso de gliclazida es la hipoglucemia. Otros efectos adversos de la gliclazida son el aumento de peso y los trastornos gastrointestinales.

La gliclazida se administra por vía oral. Presenta una solubilidad pH-dependiente, de manera que es insoluble en las condiciones ácidas del estómago y su solubilidad aumenta en el intestino (Figura 4). El perfil de absorción del fármaco depende de la forma farmacéutica. La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 95%, y su volumen de distribución es de 30 litros. Se metaboliza principalmente en el hígado, dando lugar a metabolitos inactivos que se eliminan por la orina.

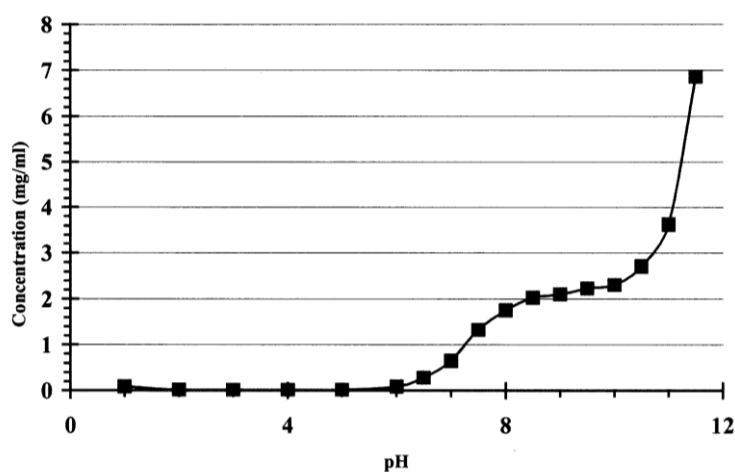


Figura 4. Solubilidad de la gliclazida en función del pH

La primera formulación de gliclazida, comercializada bajo el nombre de Diamicon 80 mg, consistía en comprimidos de liberación inmediata. La dosis diaria de Diamicon 80 mg debía ajustarse en función de la respuesta metabólica del paciente, aunque, de forma general, podía variar entre 80 y 320 mg al día, es decir, de 1 a 4 comprimidos administrados en 2 ó 3 tomas al día (con las comidas principales)<sup>(19)</sup>. Aunque Diamicon

80 mg lograba un buen control glucémico, presentaba ciertos inconvenientes. En primer lugar, se observó una gran variabilidad en los parámetros farmacocinéticos e importantes fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas de gliclazida a lo largo del día, y en segundo lugar, la necesidad de administrar el medicamento en varias tomas al día contribuía a un mayor incumplimiento terapéutico<sup>(20)</sup>.

Con el objetivo de salvar los inconvenientes que presenta Diamicon 80 mg, se ha desarrollado una nueva formulación de liberación modificada (Diamicon 30 mg) que permite la liberación prolongada del principio activo, asegurando concentraciones plasmáticas de gliclazida regulares y constantes después de la absorción de la forma farmacéutica por vía oral.

Los comprimidos de Diamicon 30 mg están constituidos por una matriz hidrófila en la que se incorporan gránulos de gliclazida. La matriz hidrófila está formada por una base de polímeros derivados de celulosa (preferentemente una mezcla de dos tipos de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de diferente viscosidad) y por maltodextrina. Cuando el comprimido entra en contacto con el líquido gastrointestinal, esta matriz hidrófila forma una capa de gel que permite, por un lado, obtener un perfil de liberación del principio activo independiente de las variaciones de pH del medio (Figura 5) y, por otra parte, obtener un perfecto control de la cinética de liberación.

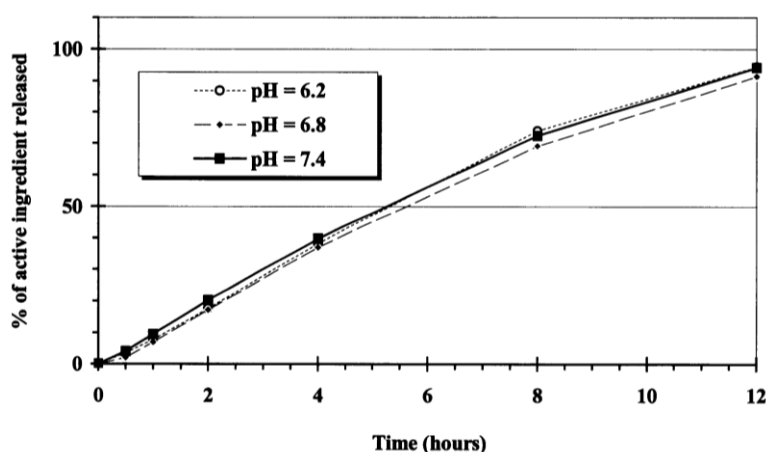


Figura 5. Influencia del pH del medio de disolución sobre el perfil de liberación de la gliclazida en los comprimidos de liberación modificada

Además, la formulación incluye otros compuestos necesarios para la fabricación del comprimido mediante granulación húmeda. Entre los excipientes más importantes se encuentra el hidrogenofosfato de calcio dihidratado, utilizado como diluyente para obtener una mejor fluidez de los gránulos de gliclazida y una mejor compresibilidad de estos. Asimismo, el hidrogenofosfato de calcio dihidratado ralentiza la cinética de disolución, permitiendo utilizar una menor cantidad de HPMC para controlar el perfil de disolución de la gliclazida. La fórmula también incluye otros diluyentes como estearato de magnesio, y agentes lubricantes como sílice coloidal anhidra<sup>(12, 21)</sup>.

A medida que la gliclazida es liberada de la forma farmacéutica, la concentración plasmática aumenta durante las primeras 6 horas. Una vez alcanzada la concentración máxima, los niveles de gliclazida se mantienen durante las siguientes 6 horas, hasta que, finalmente, la concentración sanguínea disminuye progresivamente de manera monoexponencial, con una semivida de eliminación de 13 a 16 horas (Figura 6)<sup>(22)</sup>.

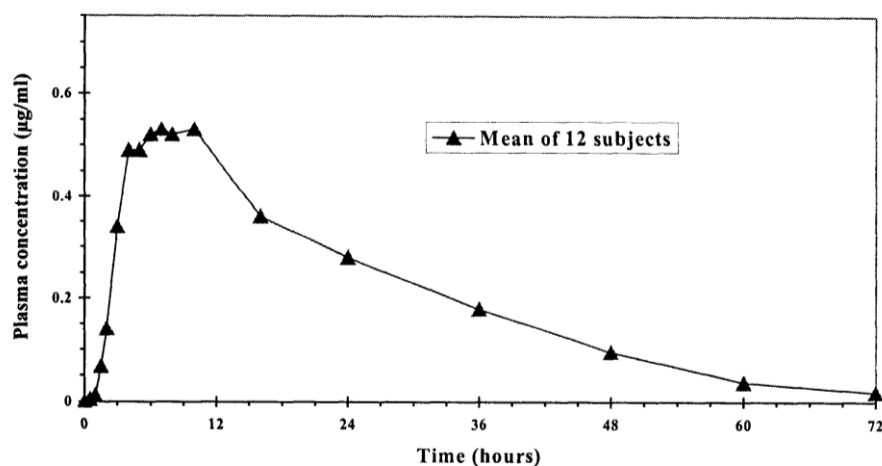


Figura 6. Medida de las concentraciones plasmáticas de gliclazida después de la administración oral de un comprimido de Diamicon 30 mg

Una vez desarrollada la forma farmacéutica de Diamicon 30 mg, se llevaron a cabo varios estudios, el primer estudio se diseñó para evaluar la relación dosis-eficacia de la formulación de liberación modificada administrada una vez al día y, de esta forma, poder establecer la dosis mínima efectiva. Para ello, los pacientes seleccionados fueron asignados aleatoriamente a 5 dosis distintas de gliclazida (15, 30, 60, 90 y 135 mg). La primera dosis que mostró eficacia clínicamente relevante sobre la glucemia en ayunas y sobre el nivel de HbA<sub>1c</sub> fue de 30 mg. Como consecuencia, se determinó que la dosis

mínima eficaz para iniciar el tratamiento debe ser de 30 mg de gliclazida administrados en una formulación de liberación modificada una vez al día<sup>(23)</sup>. Una vez establecida la dosis inicial, esta debe ajustarse en función del control metabólico del paciente, pudiendo variar entre 1 y 4 comprimidos diarios (30-120 mg de gliclazida) administrados en una sola toma<sup>(12)</sup>.

El segundo estudio pretendía demostrar la equivalencia terapéutica entre la forma farmacéutica de liberación modificada (Diamicon 30 mg) y la formulación de liberación inmediata (Diamicon 80 mg). Los pacientes que intervinieron en el estudio se dividieron de forma aleatoria en dos grupos, uno asignado a Diamicon 80 mg y el otro a Diamicon 30 mg. Después de un periodo de 4 meses para ajustar la dosis a cada paciente, se estableció un periodo de mantenimiento de 6 meses. El estudio demostró que Diamicon 30 mg es, al menos, tan eficaz como Diamicon 80 mg en el control de la glucemia en ayunas y en la reducción del nivel de HbA<sub>1C</sub>. Además, la equivalencia terapéutica entre las dos formulaciones se logro con dosis diarias de gliclazida más bajas. La incidencia y el tipo de efectos adversos fueron similares con ambos tratamientos<sup>(23)</sup>.

Es decir, la nueva forma farmacéutica de liberación modificada presenta numerosas ventajas con respecto a Diamicon 80 mg. El mantenimiento uniforme de los niveles plasmáticos de gliclazida permite, por un lado, reducir el número de tomas a una única administración al día, con las implicaciones que esto conlleva en el cumplimiento terapéutico<sup>(20)</sup>, y por otro lado, evitar las fluctuaciones de concentración que se dan entre las distintas tomas de Diamicon 80 mg, disminuyendo el riesgo de efectos adversos. Además, también permite disminuir la cantidad de gliclazida necesaria para lograr un buen control glucémico.

La reciente comercialización de Diamicon 60 mg responde a la necesidad de alcanzar un mayor cumplimiento terapéutico por parte del paciente, mejorando la comodidad de uso del medicamento. Diamicon 60 mg es el primer comprimido divisible de liberación modificada usado en el tratamiento de la diabetes. Esta característica le permite cubrir todo el rango de dosis diaria para lograr un buen control glucémico. Es decir, la ventaja que presenta con respecto a Diamicon 30 mg es que permite alcanzar todas las dosis posibles (30-120 mg), reduciendo el número de comprimidos necesarios (desde medio hasta 2 comprimidos como máximo)<sup>(13)</sup>.

El desarrollo de Diamicron 60 mg incluyó diversos estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos. El primer estudio comparaba los perfiles farmacocinéticos de un comprimido de Diamicron 60 mg frente a 2 comprimidos de Diamicron 30 mg, con el fin de demostrar la bioequivalencia entre las dos formulaciones. El segundo estudio comparaba los perfiles farmacocinéticos de 2 mitades de Diamicron 60 mg frente a un comprimido de Diamicron 60 mg, con el fin de determinar si la división de los comprimidos afecta al perfil de liberación del principio activo. Ambos estudios se realizaron en estado de ayuno y en condiciones de alimentación, para valorar si la presencia de alimentos influye en la liberación de la gliclazida. Los resultados de estos estudios demostraron la bioequivalencia entre Diamicron 30 mg y Diamicron 60 mg<sup>(24)</sup>.

Numerosos ensayos han comparado el perfil de eficacia y seguridad de la gliclazida con distintos antidiabéticos orales, tanto del mismo grupo terapéutico como de otros.

El ensayo GUIDE<sup>(25)</sup> se diseñó para evaluar la eficacia y seguridad de dos sulfonilureas, la gliclazida y la glimepirida. Se trata de un estudio prospectivo, doble ciego, en el que se seleccionaron pacientes diabéticos tipo 2, con niveles de HbA<sub>1c</sub> entre 6,9 y 11,5% y tratamiento de al menos 3 meses basado en modificaciones dietéticas únicamente o junto con algún medicamento (metformina o inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa). Los pacientes se dividieron al azar en 2 grupos. Un grupo recibió tratamiento con gliclazida y el otro con glimepirida. Las dosis se ajustaron a las necesidades de cada paciente, manteniéndose en todos los casos dentro del intervalo recomendado en la ficha técnica de cada medicamento. Tras 27 semanas de tratamiento, se produjo una mejora importante en el control glucémico con los dos tipos de SU. Aproximadamente, el 50% de los pacientes consiguió niveles de HbA<sub>1c</sub> inferiores al 7%, y el 25% alcanzó valores menores del 6,5%. La eficacia fue similar con las dos SU.

En cambio, en el perfil de seguridad si se observaron diferencias significativas. El número de episodios hipoglucémicos con gliclazida se redujo aproximadamente un 50% con respecto a los producidos con glimepirida. Los datos también demostraron que el deterioro de la función renal aumenta la incidencia de hipoglucemia en los pacientes tratados con glimepirida pero no en los tratados con gliclazida. Este hecho, debe tenerse en cuenta a la hora de elegir una SU, ya que la prevalencia de deterioro de la función renal en pacientes con DM2 es importante.



Las diferencias observadas en el riesgo de producir hipoglucemia entre las dos SU pueden explicarse por sus distintas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. En primer lugar, la evolución de la concentración plasmática de cada medicamento es distinta. Mientras que la concentración de gliclazida aumenta progresivamente después de su administración, tras la administración de glimepirida se observa un pico brusco en los niveles plasmáticos de fármaco. En segundo lugar, la unión de la gliclazida al receptor SUR1 de las células  $\beta$ -pancreáticas es más débil que el de la glimepirida. En consecuencia, la glimepirida produce una estimulación más potente de las células  $\beta$ -pancreáticas, lo que se traduce en una secreción de insulina más prolongada que con la gliclazida. Por último, a diferencia de lo que ocurre con la gliclazida, el metabolismo de la glimepirida da lugar a metabolitos activos que son eliminados por el riñón, lo que explica el mayor riesgo de hipoglucemia en pacientes con deterioro renal tratados con glimepirida. En conclusión, aunque gliclazida y glimepirida presentan una eficacia similar, la gliclazida presenta un mejor perfil de seguridad.

En otro estudio se evaluó la incidencia de hipoglucemia producida por SU en comparación con la sitagliptina<sup>(26)</sup>. Para ello, se seleccionaron pacientes con DM2 en tratamiento con alguna SU (glimepirida, gliclazida o glibenclamida) en monoterapia o en combinación con metformina, con niveles de HbA<sub>1c</sub> inferiores a 10% y con intención de ayunar en el mes de Ramadán. Aleatoriamente los pacientes se asignaron a dos grupos: en uno se mantuvo su tratamiento y en el otro se cambió la SU por sitagliptina. Tras el periodo de seguimiento, se observó que el riesgo de hipoglucemia fue un 50% menor con sitagliptina que con las SU. Este resultado puede explicarse por el mecanismo de acción de los medicamentos. La sitagliptina es un inhibidor de la DPP-4, por lo que únicamente puede ejercer su efecto en presencia de glucosa. En cambio, el mecanismo de acción de las SU es totalmente independiente de la glucosa. A pesar de ello, el riesgo de hipoglucemia con gliclazida y sitagliptina fue similar, por lo que la mayor incidencia de episodios hipoglucémicos con SU se atribuyeron a la glimepirida y a la glibenclamida. Es decir, en este estudio la gliclazida también demostró un buen perfil de seguridad con respecto a otras sulfonilureas y en comparación con la sitagliptina.

## **CONCLUSIONES**

La gliclazida ha demostrado ser eficaz al actuar sobre los tres puntos clave del desarrollo de la enfermedad. En primer lugar, permite alcanzar un control glucémico adecuado al disminuir la concentración plasmática de glucosa en ayunas y en estado postprandial, así como los niveles de HbA<sub>1c</sub>. En segundo lugar, reduce el riesgo de desarrollar las complicaciones típicas de la diabetes mellitus tipo 2. Por último, la gliclazida es el único antidiabético capaz de frenar la progresión de la enfermedad, manteniendo la función pancreática durante más tiempo.

Por otro lado, el desarrollo de la nueva forma farmacéutica de liberación modificada ha supuesto una mejora de su perfil de seguridad, ya que previene la aparición de episodios hipoglucémicos. Además, la forma farmacéutica de liberación modificada permite la administración del medicamento en una única toma diaria, mejorando el cumplimiento terapéutico.

Por todo esto, la gliclazida es el único antidiabético oral, junto a la metformina, incluido en la lista de medicamentos esenciales elaborada por la OMS, ya que combina la eficacia en el control glucémico y la seguridad, con un bajo coste, mostrando una buena relación coste-efectividad.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO, 1999.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2014.
3. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud, Actualización. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Centro de publicaciones, 2012.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care, 2012.
5. Nathan DM, Buse JB, et al. American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD). Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. Diabetes Care, 2006.
6. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet, 1998.
7. The ADVANCE collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med, 2008.
8. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med, 2008.
9. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014. Diabetes care, 2014.
10. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Clin Invest Arterioscl, 2011.
11. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines. 18<sup>th</sup> list. Geneva: WHO, 2013.
12. Ficha Técnica de Diamicon 30 mg. Laboratorios Servier. Disponible en: <http://www.agemed.es>

13. Ficha Técnica de Diamicon 60 mg. Laboratorios Servier. Disponible en: <http://www.agemed.es>
14. Contreras F, Romero B, Suárez N, González M, Fouilloux C, Guevara E et al. Receptores Sur y sulfonilureas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. AVFT, 2002.
15. Palmer KJ, Brogden RN. Gliclazide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs*, 1993.
16. Elena OG, Margarita CP, Susana AG. Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud, 2008.
17. Ruiz M. Diamicon (gliclazide) MR: the secretagogue with clinical benefits beyond insulin secretion. *Medicographia*, 2013.
18. Satoh J, et al. Secondary SU failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2005.
19. Ficha Técnica de Diamicon 80 mg. Laboratorios Servier. Disponible en: <http://www.agemed.es>
20. Kardas P. The DIACOM Study (effect of dosing frequency of oral antidiabetic agents on the compliance and biochemical control of type 2 diabetes. *Diabetes, obesity and metabolism*, 2005.
21. Les Laboratoires Servier. Patente Europea. Oficina Española de Patentes y Marcas.
22. Rojanasthien N, Autsavakitpong T, Kumsorn B, et al. Bioequivalence study of modified-release gliclazide tablets in healthy volunteers. *ISRN Pharmacology*, 2012.
23. Diamicon MR: Product monograph. Laboratorios Servier, 2012.
24. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Direction de l'Evaluation des médicaments et des produits biologiques. Scientific discussion: Diamicon 60 mg, modified release tablet. Laboratorios Servier, 2010.
25. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *European Journal of Clinical Investigation*, 2004.
26. Al Sifri, S., Basiouny, A., Echtay, A., et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. *International Journal of Clinical Practice*, 2010.